

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.003

Klotho 蛋白对大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤的作用机制探究 *

郭英惠^{1,2} 代红燕^{1,2} 姚雪萍^{1,2} 任芳^{1,2} 尹娜^{1,2} 左晓婷^{1,2}

(1 新疆医科大学基础医学院机能实验中心 新疆 乌鲁木齐 830017;

2 新疆医科大学新疆地方病分子生物学重点实验室 新疆 乌鲁木齐 830017)

摘要 目的:探讨 Klotho 蛋白对大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤的作用机制。**方法:**选择 60 只雄性 SD 大鼠,根据完全随机数字法将 60 只大鼠分为正常对照组、缺血再灌注损伤 + 生理盐水组、缺血再灌注损伤 + 低浓度 Klotho 蛋白组、缺血再灌注损伤 + 高浓度 Klotho 蛋白组,每组 15 只。分别进行处理,并分析相关血清、蛋白的表达,对比细胞凋亡。**结果:**血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B、I κ k β 、心脏组织 caspase9、ROS、MDA、细胞凋亡:缺血再灌注损伤 + 生理盐水组 > 缺血再灌注损伤 + 低浓度 Klotho 蛋白组 > 缺血再灌注损伤 + 高浓度 Klotho 蛋白组 > 正常对照组; 血清 I κ B α 、Klotho 蛋白、心脏组织 Klotho 蛋白、caspase3、细胞色素 C、Bax/Bcl-2 蛋白、三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、一磷酸腺苷、SOD: 缺血再灌注损伤 + 生理盐水组 < 缺血再灌注损伤 + 低浓度 Klotho 蛋白组 < 缺血再灌注损伤 + 高浓度 Klotho 蛋白组 < 正常对照组, P 均 < 0.05。**结论:**Klotho 蛋白可维护心肌线粒体的功能、结构完整,提高心肌组织,减轻炎症反应、氧化应激反应,减少心肌细胞凋亡。

关键词:Klotho 蛋白;缺血 - 再灌注损伤

中图分类号:R-33;R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3616-03

Investigation of the Mechanism of Klotho Protein on Myocardial Ischemia-reperfusion Injury in Rats*

GUO Ying-hui^{1,2}, DAI Hong-yan^{1,2}, YAO Xue-ping^{1,2}, REN Fang^{1,2}, YIN Na^{1,2}, ZUO Xiao-ting^{1,2}

(1 Mechanism and Functional Experiment Lab Center, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi,

Xinjiang, 830017, China; 2 Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology for Endemic Disease,

Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830017, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the mechanism of Klotho protein on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. **Methods:** Sixty male SD rats were selected, and 60 rats were divided into normal control group, ischemia reperfusion injury + saline group, ischemia reperfusion injury + low concentration Klotho protein group, ischemia reperfusion injury + high concentration Klotho protein group, 15 in each group. Treatment was performed separately and the expression of relevant serum and protein was analyzed to contrast apoptosis. **Results:** The serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , NF- κ B, I κ k β , caspase9, ROS, MDA, apoptosis: Ischemia-reperfusion injury + normal saline group > ischemia-reperfusion injury + low-concentration Klotho protein group > ischemia-reperfusion injury + high-concentration Klotho protein group > normal control group; Serum I κ B α , Klotho protein, Heart tissue Klotho protein, caspase3, Cytochrome C, Bax/Bcl-2 protein, ATP, diphosphate, ATP, SOD: Ischemia-reperfusion injury + normal saline group < ischemia-reperfusion injury + low concentration Klotho protein group < ischemia-reperfusion injury + high concentration Klotho protein group < normal control group, all P < 0.05. **Conclusion:** Klotho protein can maintain the function and structural integrity of myocardial mitochondria, improve myocardial tissue, reduce inflammation and oxidative stress, and reduce cardiomyocyte apoptosis.

Key words: Klotho protein; Ischemia-reperfusion injury

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3616-03

前言

心肌缺血 - 再灌注损伤后出现的炎症反应、氧化应激是引起心肌细胞损伤的主要原因^[1], Klotho 基因是具有心血管保护作用的激素样蛋白分子,其可通过保护细胞衰老及凋亡、维持内皮细胞完整性、促进 NO 产生、抑制血管紧张素 II 诱导的活

性氧簇的产生、抗炎反应、改善动脉顺应性等机制保护血管功能^[2,3],因此我们推测 Klotho 蛋白能够一定程度通过调控线粒体介导的凋亡通路,对心肌细胞凋亡产生阻滞作用,改善心肌缺血 - 再灌注损伤程度,从而更好的防止心肌缺血 - 再灌注损伤。分析了 Klotho 蛋白对大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤的作用机制,进而为心肌缺血 - 再灌注损伤选择更好的治疗靶点提供

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C446)

作者简介:郭英惠(1984-),女,硕士研究生,实验师,研究方向:心血管疾病,E-mail:guoyinghui198407@163.com

(收稿日期:2024-05-12 接受日期:2024-05-31)

依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分 组

选择 60 只 250~300 g 雄性 SD 大鼠,12~14 周龄,分为正常对照组、缺血再灌注损伤 + 生理盐水组、缺血再灌注损伤 + 低浓度 Klotho 蛋白组、缺血再灌注损伤 + 高浓度 Klotho 蛋白组,每组 15 只。

1.2 动物造模

每组大鼠禁食、不禁水 12 h,腹腔注射 1.5 mL/kg 的 3%无巴比妥,使用结扎大鼠冠状动脉左前降支建立心肌缺血 - 再灌注损伤模型。麻醉后,大鼠仰卧、固定,在心前区、颈部进行备皮,用碘伏消毒,将颈部皮肤切开,分离气管,盐酸利多卡因浸润后气管插管,连接动物呼吸机,沿胸骨的左缘第 3、4 肋间将皮肤切开 2~2.5 cm,用小开胸器将切口撑开,剪开心包后轻压右侧胸廓,将心脏挤出后用止血钳提起左心耳,确定冠状动脉左前降支,用缝合线进行中位 / 高位结扎,之后送心脏至胸腔,将胸腔中空气、血液清除后,关闭胸腔,监测心电图 II 导联,之后通过监测大鼠在结扎 30 min 后的心电图表现,与术前标准 II 导联心电图进行比较,造模成功标准:ST 段、T 波抬高及 LAD 供血区心肌颜色变为紫白色。结扎 30 min 后进行开胸,将结扎线打开后行再灌注,持续 2 h,之后逐层缝合并关胸,动物恢复自主呼吸后,测量每组 SD 大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤的心电图、左室内压各项心功能指标。

1.3 给药

造模前,正常对照组不做胸腔手术即不进行 LAD 结扎,缺

血再灌注损伤 + 低浓度 Klotho 蛋白组腹腔注射 (0.01 mg/kg) 的 Klotho 蛋白,缺血再灌注损伤 + 高浓度 Klotho 蛋白组腹腔注射 (0.1 mg/kg) 的 Klotho 蛋白,缺血再灌注损伤 + 生理盐水组注射同等剂量的 0.9%氯化钠。

1.4 样本处理

每组将 SD 大鼠处死后,开腹腔、腹主动脉取血,离心后取上清液,置于 -80℃ 冰箱中待检。大鼠造模结束取血后迅速剪下心脏,取一小块组织置入 2.5%戊二醛固定液中。

1.5 指标检测

使用 ELISA 检测 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平。使用 Western Blotting 法检测心肌 NF- κ B、I κ B α 、I κ B β 表达水平;用 ELISA 法采用试剂盒,通过酶标仪检测血清 Klotho 蛋白水平;免疫组织化学染色检测心脏组织 Klotho 蛋白表达;检测大鼠心脏组织中 caspase3、caspase9 蛋白酶活性;检测大鼠心脏组织中细胞色素 C、Bax/Bcl-2 蛋白含量。采用高效液相色谱法检测心脏组织内腺苷酸含量;流式细胞术检测各组心肌细胞中 ROS、SOD、MDA 含量;采用 TUNEL 染色检测心脏组织中细胞凋亡。

1.6 统计学方法

SPSS23.0 软件,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差、t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子、NF- κ B、I κ B α 、I κ B β 、Klotho 蛋白水平对比

四组间炎症因子、NF- κ B、I κ B α 、I κ B β 、Klotho 表达有差异, $P < 0.05$ 。

表 1 炎症因子、NF- κ B、I κ B α 、I κ B β 、Klotho 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The levels of inflammatory factor, NF- κ B, I κ B α , I κ B β and Klotho were compared ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Normal control group	Ischemia reperfusion injury + normal saline group	Ischemia-reperfusion injury + low concentration	Klotho proteome Ischemia-reperfusion injury + high concentration of Klotho proteome	F	P
NF- κ B(%)	0.92 \pm 15.41	230.10 \pm 38.41 ^o	160.44 \pm 27.41 ^o	134.10 \pm 30.44 ^{o o}	14.102	<0.001
I κ B α (%)	95.74 \pm 16.74	51.77 \pm 10.75 ^o	70.10 \pm 12.74 ^o	83.41 \pm 13.77 ^{o o}	24.170	<0.001
I κ B β (%)	1.05 \pm 0.18	3.52 \pm 0.78 ^o	2.49 \pm 0.41 ^o	1.20 \pm 0.28 ^{o o}	18.702	<0.001
Klotho protein(%)	4.46 \pm 0.64	1.12 \pm 0.25 ^o	2.39 \pm 0.42 ^o	3.38 \pm 0.52 ^{o o}	19.778	<0.001
IL-6(ng/L)	114.45 \pm 25.12	485.12 \pm 45.78 ^o	395.41 \pm 34.10 ^o	195.40 \pm 28.74 ^{o o}	15.741	<0.001
IL-1 β (ng/L)	30.12 \pm 4.18	178.41 \pm 21.45 ^o	120.35 \pm 15.78 ^o	67.41 \pm 12.74 ^{o o}	21.441	<0.001
TNF- α (ng/mL)	95.41 \pm 15.78	365.12 \pm 52.45 ^o	300.41 \pm 38.41 ^o	184.12 \pm 32.45 ^{o o}	18.745	<0.001

Note: Compared with normal control group, ^o $P < 0.05$; Compared with ischemia-reperfusion injury + normal saline group, ^o $P < 0.05$; Compared with ischemia-reperfusion injury + low concentration Klotho protein group, ^o $P < 0.05$, the same as below.

2.2 Klotho 蛋白、caspase3、caspase9、细胞色素 C、Bax/Bcl-2 蛋白表达

四组间 Klotho 蛋白、caspase3、caspase9、细胞色素 C、Bax/Bcl-2 蛋白表达有差异, $P < 0.05$ 。

2.3 腺苷酸含量、氧化应激指标水平

四组间腺苷酸含量、氧化应激指标表达有差异, $P < 0.05$ 。

2.4 四组心脏组织中细胞凋亡

四组间细胞凋亡情况比较有差异, $P < 0.05$ 。

3 讨论

心肌缺血 - 再灌注损伤疾病发病中炎症反应、氧化应激反应等有所参与,血管通透性会提高,诱发水肿,引起心肌细胞凋亡,心肌缺血早期,会出现心肌细胞凋亡,而再灌注会加速心肌细胞凋亡^[46]。因此本研究分析了可溶性 Klotho 蛋白对调控线粒体凋亡途径减轻心肌缺血 - 再灌注损伤的作用,为临床改善心脏功能提供新的理论依据。

表 2 Klotho 蛋白、caspase3、caspase9、细胞色素 C、Bax/Bcl-2 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Expressions of Klotho protein, caspase3, caspase9, cytochrome C and Bax/Bcl-2 protein ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Normal control group	Ischemia reperfusion injury + normal saline group	Ischemia-reperfusion injury + low concentration	Klotho proteome Ischemia-reperfusion injury + high concentration of Klotho proteome	F	P
Klotho protein	0.86± 0.15	0.04± 0.01 [°]	0.25± 0.05 [°]	0.45± 0.10 ^{° °}	10.251	<0.001
Cleave caspase3(%)	170.52± 21.42	110.02± 11.24 [°]	135.10± 15.74 [°]	152.74± 19.82 ^{° °}	8.154	<0.001
Cleave caspase9(%)	0.16± 0.03	0.32± 0.05 [°]	0.26± 0.04 [°]	0.21± 0.04 ^{° °}	24.251	<0.001
Cytochrome C	162.89± 21.40	107.42± 15.12 [°]	121.74± 18.47 [°]	145.22± 19.02 ^{° °}	13.745	<0.001
Bax/Bcl-2protein	1.12± 0.19	0.32± 0.06 [°]	0.64± 0.14 [°]	0.92± 0.16 ^{° °}	16.025	<0.001

表 3 腺苷酸含量、氧化应激指标水平($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Content of adenylate and oxidative stress index($\bar{x} \pm s$)

Groups	Normal control group	Ischemia reperfusion injury + normal saline group	Ischemia-reperfusion injury + low concentration	Klotho proteome Ischemia-reperfusion injury + high concentration of Klotho proteome	F	P
Adenosine triphosphate (μmol/g)	7.12± 1.15	4.52± 0.89 [°]	5.41± 0.95 [°]	6.33± 1.02 ^{° °}	5.421	<0.001
Adenosine diphosphate (μmol/g)	6.95± 1.17	5.19± 0.68 [°]	5.55± 0.95 [°]	6.43± 1.12 ^{° °}	6.748	<0.001
Adenosine monophosphate (μmol/g)	5.21± 0.85	4.02± 0.65 [°]	4.51± 0.70 [°]	4.89± 0.72 ^{° °}	5.223	<0.001
ROS(%)	94.10± 8.42	245.74± 34.12 [°]	195.40± 25.74 [°]	152.10± 21.47 ^{° °}	14.785	<0.001
SOD(U/L)	53.41± 6.45	21.40± 3.15 [°]	32.45± 5.78 [°]	40.78± 6.44 ^{° °}	12.702	<0.001
MDA(μmol/L)	14.89± 2.10	39.52± 5.46 [°]	31.20± 4.12 [°]	25.74± 3.78 ^{° °}	10.444	<0.001

本文结果表明, 四组间血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 比较有差异, 表明心肌缺血 - 再灌注损伤后大鼠血清出现明显炎症反应, 氧化应激反应, 可能是由于心肌缺血 - 再灌注损伤后大鼠 HMGB1 表达活跃, 会参与损伤病理过程, 刺激炎症细胞, 进而大量分泌 IL-6、IL-1β、TNF-α, 其会介导组织细胞损伤、坏死, 活化炎症细胞, 释放更多炎症细胞因子, 进而形成瀑布式损伤, 引起机体的全身炎症反应综合征, 机体会释放氧自由基、蛋白酶, 引起微血管损伤等组织损伤^[7,8]。四组间 NF-κB、IκBβ、心脏组织 caspase9、ROS、MDA、细胞凋亡、IκBα、Klotho 蛋白、心脏组织 Klotho 蛋白、caspase3、细胞色素 C、Bax/Bcl-2 蛋白、三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、一磷酸腺苷、SOD 比较有差异。缺血再灌注损伤的重要病理环节为氧化应激, 过氧化物、活性氧、氧自由基等会对细胞核、细胞膜产生破坏, 进而出发、加重机体的缺血再灌注损伤^[9]; 缺血再灌注损伤时, 酸性代谢产物、氧自由基增多、ATP 能量代谢, 会引起线粒体通透转化孔开放, 导致细胞内外离子失衡, 出现线粒体解偶联, 引起细胞凋亡^[10]。Klotho 蛋白会抑制各种原因引起的氧化应激反应, 其表达缺少会促进氧化应激反应、活性氧产生, 而外源性的上调 Klotho 会明显减轻大鼠的氧化应激反应, 增加器官、细胞对氧化应激抵抗^[11]。Klotho 的减少与机体炎症反应密切相关, 外源性的增加 Klotho 水平会对炎症反应产生抑制作用, 降低 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平^[12]; 外

源性的 Klotho 蛋白会明显抑制缺血多种损伤因素引起的心肌细胞凋亡, 在抑制细胞凋亡同时, 也可明显减轻 caspase9 表达, 表明其可通过对内质网应激产生调节作用, 从而对细胞凋亡产生抑制作用^[13]。

总之, Klotho 蛋白可维护心肌线粒体的功能、结构完整, 提高心肌组织, 减轻炎症反应、氧化应激反应, 减少心肌细胞凋亡, 对大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤起到保护作用。

参考文献(References)

- [1] Xiang Q, Yi X, Zhu XH, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 33(3): 219-234.
- [2] Tyurenkov IN, Perfilova VN, Nesterova AA, et al. Klotho Protein and Cardio-Vascular System [J]. Biochemistry (Mosc), 2021, 86(2): 132-145.
- [3] Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(1): 11-24.
- [4] 王梦然, 尤晓晨, 徐兴丽, 等. 铁死亡用于心肌缺血再灌注损伤治疗的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(9): 123-128, 133.
- [5] Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 12.

细胞,故预后不良风险更高。但血清 Tg 受影响因素众多,如 TSH、TgAb、手术操作等^[8]。

DTC 的发生发展是多因素、多步骤作用的复杂过程,炎症反应在其中发挥至关重要的作用。MIP-1 α 是由淋巴细胞、树突状细胞等多种免疫细胞表达的一种趋化因子,能特异性结合细胞表面受体 "C-C 基序趋化因子受体(CCR)1、CCR3、CCR5" 趋化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞经血液进入炎症区域,促进炎症发生发展^[9]。本研究结果显示,血清 MIP-1 α 水平升高是 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后不良的危险因素。其机制可能是 MIP-1 α 升高能结合 CCR1、CCR3、CCR5 增强炎症反应,通过改变肿瘤微环境促进 DIC 细胞增殖、迁移、侵袭,进而导致预后不良风险增加^[10]。

氧化应激也是 DIC 进展的重要机制,肿瘤细胞因高能量代谢往往具备很强的氧化应激反应,同时氧化应激反应也能激活癌基因和调节肿瘤细胞代谢重编程等促进 DIC 发生发展^[11]。GPX3 是 GPX 家族中唯一的外分泌成员,能通过清除活性氧和一系列过氧化氢物,将其转化为水和无害的氧化型谷胱甘肽,发挥抗氧化应激的作用^[12]。本研究结果显示,血清 GPX3 水平升高为 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后不良的独立保护因素。原因可能是血清 GPX3 水平升高能通过清除活性氧和过氧化氢物抑制氧化应激反应,阻断肿瘤细胞代谢重编程,抑制 DTC 细胞恶性生物学进程,从而降低预后不良风险^[13]。同时,GPX3 升高还能抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路激活,抑制上皮-间质转化,降低 DTC 细胞侵袭和迁移能力,进而降低预后不良风险^[14]。

综上所述,DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者的血清 Tg、MIP-1 α 水平升高和 GPX3 水平降低与患者预后不良有关。

参考文献(References)

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1200.
- [2] 周超,范天昌,白勇鑫.甲状腺癌外放射治疗的研究进展[J].武警医学, 2023, 34(6): 527-530.
- [3] 张海蛟,兰丽珍.甲状腺癌分子标志物的研究进展 [J]. 安徽医药, 2023, 27(5): 875-879.
- [4] Goenka A, Khan F, Verma B, et al. Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression [J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(5): 525-561.
- [5] 宋敏,李咏,王亚楠,等.GPX3 DNA 甲基化在恶性肿瘤发生发展中作用的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2022, 30(1): 167-171.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)[J].中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- [7] 中华医学会核医学分会.131I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2014 版) [J].中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264-278.
- [8] 高刘艳,李素平.甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体在分化型甲状腺癌诊治中的价值 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(3): 196-201.
- [9] 廖琳,林应标,江杨华,等.血清 MIP-1 α 、sFas 水平诊断自身免疫性甲状腺病价值[J].现代科学仪器, 2021, 38(2): 118-124.
- [10] Park S, Kim M, Zhu J, et al. Inflammation suppression prevents tumor cell proliferation in a mouse model of thyroid cancer [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(6): 1857-1870.
- [11] 王魁,明慧,左静,等.氧化还原信号调控与肿瘤代谢[J].四川大学学报(医学版), 2021, 52(1): 57-63.
- [12] Vašková J, Kočan L, Vaško L, et al. Glutathione-related enzymes and proteins: a review[J]. Molecules, 2023, 28(3): 1447.
- [13] 王魁,明慧,左静,等.氧化还原信号调控与肿瘤代谢[J].四川大学学报(医学版), 2021, 52(1): 57-63.
- [14] Zhao H, Li J, Li X, et al. Silencing GPX3 expression promotes tumor metastasis in human thyroid cancer [J]. Curr Protein Pept Sci, 2015, 16(4): 316-321.

(上接第 3618 页)

- [6] Wang L, Feng ZI, Ma X, et al. Mitochondrial quality control in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Heliyon, 2023, 9(7): e17702.
- [7] Zhang H, Hu H, Zhai C, et al. Cardioprotective Strategies After Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2024, 24(1): 5-18.
- [8] Guo X, Liu R, Jia M, et al. Ischemia Reperfusion Injury Induced Blood Brain Barrier Dysfunction and the Involved Molecular Mechanism[J]. Neurochem Res, 2023, 48(8): 2320-2334.
- [9] Dery KJ, Yao S, Cheng B, et al. New therapeutic concepts against ischemia-reperfusion injury in organ transplantation [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023, 19(10): 1205-1224.
- [10] Wang Q, Zuurbier CJ, Huhn R, et al. Pharmacological Cardioprotection against Ischemia Reperfusion Injury-The Search for a Clinical Effective Therapy[J]. Cells, 2023, 12(10): 1432.
- [11] 刘竹枫,王文红,范树颖,等.Klotho 蛋白对肾缺血再灌注大鼠急性肾损伤及纤维化的保护作用[J].天津医药, 2023, 51(4): 371-376.
- [12] Sun F, Liang P, Wang B, et al. The fibroblast growth factor-Klotho axis at molecular level[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1): 20220655.
- [13] Puddu A, Maggi DC. Klotho: A new therapeutic target in diabetic retinopathy?[J]. World J Diabetes, 2023, 14(7): 1027-1036.